

Farmacovigilancia: gestión del riesgo de los medicamentos de terapias avanzadas (MTA) excluidos del Reglamento 1394/2007

Mariano Madurga Sanz

Jefe Servicio de Coordinación del SEFV-H

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia



Contenido

- Riesgos en el uso de los MTA
- Normativas legales aplicables
- Aplicación en España: estructuras y procedimientos de farmacovigilancia
- Participación de la AEMPS



Riesgos de los MTA

- Por su propia naturaleza, los MTA pueden permanecer en el cuerpo humano durante un período más dilatado que los «convencionales». Por ello, el **seguimiento a largo plazo de los pacientes y la vigilancia posterior a la autorización son aspectos cruciales.**
- Así pues, cuando esté justificado desde el punto de vista de la salud pública, es esencial velar porque el solicitante de la autorización instaure un **sistema apropiado de gestión del riesgo** para hacer frente a estas cuestiones capitales.

Riesgos de los MTA

- Asimismo es esencial un **sistema que permita la trazabilidad total** del paciente, del producto y de sus materias primas, para monitorizar a largo plazo la inocuidad de los MTA, por lo que tal sistema debe exigirse.
- Este sistema de trazabilidad será **compatible** con los requisitos del RD 1301/2006 (Directiva 2004/23/CE) para la donación, la obtención y la verificación de tejidos y células humanos, incluidos los aspectos de protección de datos, confidencialidad y anonimato tanto del donante como del receptor, **y por el que se establece el Sistema de Biovigilancia, coordinado por la ONT.**

Análisis de riesgos

- El riesgo de administrar MTA depende:
 - De las especies de origen y características de las células,
 - Del proceso de fabricación con sust biológicamente activas (i.e. enzimas, anticuerpos, citoquinas, suero, factores de crecimiento, antibióticos),
 - De la garantía de calidad y características de producto terminado (composición, estabilidad, actividad biológica),
 - De las características de los vectores en terapia génica,
 - De roturas de cadena del frío.
- Los sujetos en riesgo son:
 - Los pacientes y los donantes (en tipo alogénico),
 - El personal sanitario,
 - La población en general.

Análisis de riesgos

- Del procedimiento terapéutico completo:
 - El procedimiento médico o quirúrgico (anestesia, infusión, transfusión, implantación, trasplante u otros métodos)
 - El seguimiento clínico: tratamiento inmunosupresor como co-medicación.
- La seguridad a largo plazo:
 - Infecciones con los vectores
 - Inmunogenicidad/inmunosupresión
 - Transformación maligna
 - Durabilidad de los biomateriales o dispositivo asociado
 - Otros tratamientos futuros (inmuno-glob vs expresión de genes introducidos por interacción de anti-cuerpos)
 - Transmisión fetal (de vectores, células, sust biolog activ.)
- etc, etc, etc.....



Contenido

- Riesgos en el uso de los MTA
- Normativas legales aplicables
- Aplicación en España: estructuras y procedimientos de farmacovigilancia
- Participación de la AEMPS

MTA excluidos del Reglamento para Registro Nacional en AEMPS

- "7) los medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el Reglamento (CE) n° 1394/2007, preparados *ocasionalmente*, de acuerdo con *normas de calidad específicas*, y empleados en un mismo Estado miembro (EM), en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un *médico colegiado*, con el fin de cumplir *una prescripción facultativa individual* de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.
- La fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del EM. Los EM se asegurarán de que la *trazabilidad nacional* y los *requisitos de farmacovigilancia* así como las normas de calidad específicas mencionadas en el presente apartado son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los MTA para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización

RD 1344/2007 de FV, art 8.1.f Obligaciones de los Titulares

- *“ Cuando se trate de medicamentos de terapia avanzada el Titular de la Autorización de Comercialización comunicará las sRAM como con el resto de medicamentos (RAM 'graves' en 15 días). No obstante, cuando implique la transmisión de una **enfermedad o problema**, ya sea por contaminación durante el proceso, o porque estuviera ya contenido en el tejido o grupo celular, el titular procurará realizar la notificación en un plazo no **superior a las 48 horas**, consignando en dicha comunicación el **código único europeo de la donación** que establece el RD 1301/2006”.*

Obligaciones de los Titulares

- **Reacción adversa a medicamentos (RAM)**

- *“cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.”*



RD 1344/2007 de FV, art 8.1.1 *Obligaciones de los Titulares*

- *"Llevar a cabo los planes de Farmacovigilancia y de gestión de riesgos que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento, o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos".*

Directrices para facilitar cumplimiento de normativas

- Guideline on Safety and Efficacy follow-up - Risk Management of ATMP (Doc. Ref.: EMEA/149995/2008)
- Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (Doc. Ref.: EMEA/CHMP/96268/2005)
 - Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP) (Doc. Ref.: EMEA/192632/2006)
- Disponibles en la web: www.ema.europa.eu

Risk Management

TRIALS

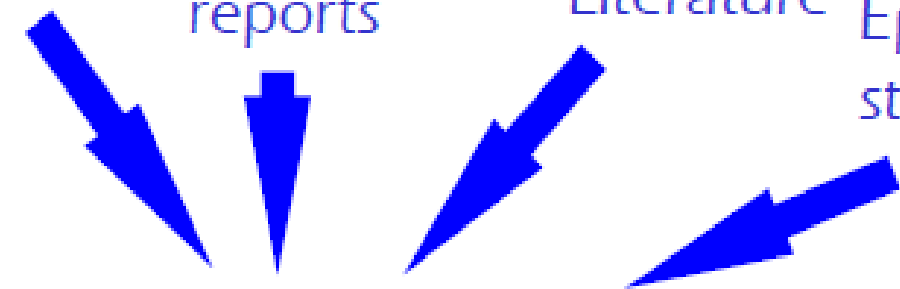
- Phase 1
- Phase 2
- Phase 3
- Phase 4

Spontaneous reports

Literature

Epidemiological studies

Registries, ...



Risk identification

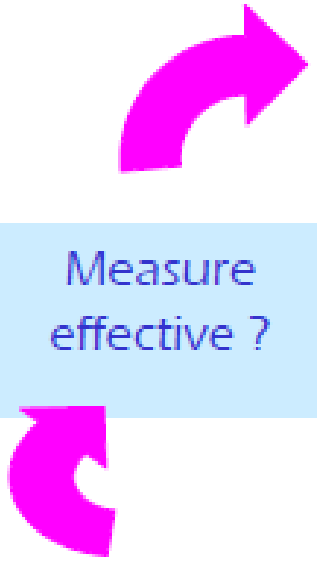


Risk characterisation

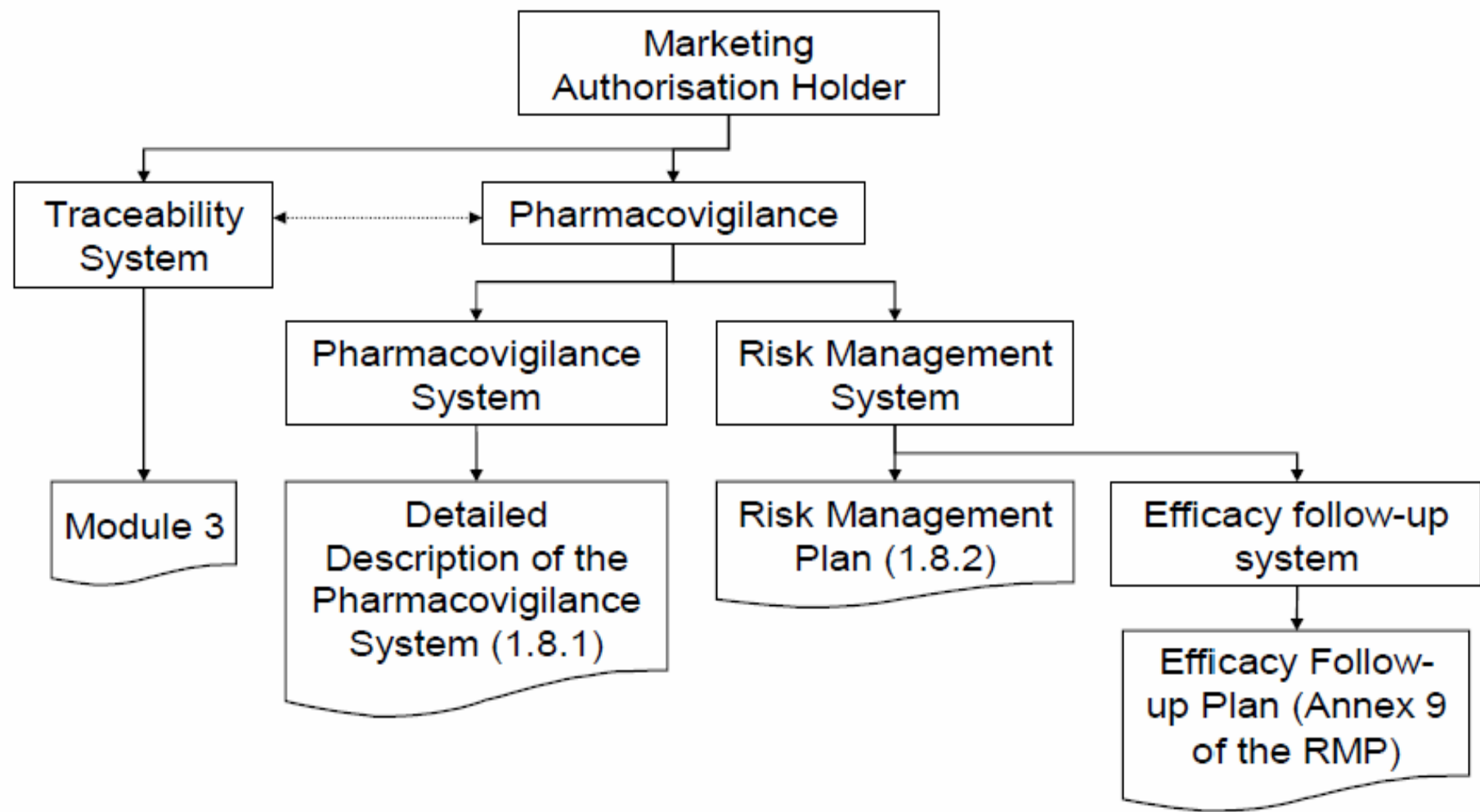
Risk assessment

Measure effective ?

Risk minimisation & communication



Sistema de vigilancia posautorización





Contenido

- Riesgos en el uso de los MTA
- Normativas legales aplicables
- Aplicación en España: estructuras y procedimientos de farmacovigilancia
- Participación de la AEMPS

RD 1344/2007, aplicación en MTA excl.

- “**Responsable de FV**” (será el médico colegiado responsable del MTA) notificará las sospechas de RAM mediante Tarjeta Amarilla. Comunicará sus datos de contacto a la AEMPS, Div Fepi & FV.
- Se organizará **infraestructura** necesaria (incluido, base de datos/registro con la trazabilidad de lotes y con RAM)
- Procedimientos activos:
 - Sistemas para reunir, procesar, codificar, clasificar, revisar y asegurar la calidad de las RAM, así como detectar posibles señales de alerta.
 - De notificación de RAM: las 'graves' de forma expeditiva (en 48 horas o 15 días) al SEFV-H, e intercambio con la AEMPS.

RD 1344/2007, aplicación en MTA excl.

- Se notificarán las sospechas de RAM por **Tarjeta Amarilla** al Centro de FV correspondiente, donde ejerza el profesional sanitario, indicando:
 - **Nombre completo** del MedicTerap Avanzada,
 - **Código único europeo de la donación**, y
 - Número del **lote** administrado al paciente (que deberá portarlo para identificar estos datos),
 - **Resto** de datos de la Tarjeta Amarilla.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

LA TARJETA AMARILLA:

Formulario de
notificación de
sospechas de RAM
del SEFV -H
(Sistema Español de
Farmacovigilancia-H)

CONFIDENCIAL
NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg) _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
(Indíquese también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Masculino
Femenino

FARMACO (S)* (Indíquese el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Vease nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES ¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización o prolongación de la misma?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
		Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Nombre: _____
Profesión: _____
Especialidad: _____
Centro de Trabajo: _____
Población: _____

Tel: _____ Firma _____ Fecha _____

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas
Por favor, marque con una cruz si precisa más información

¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano, SEFV-H?

- *“Estructura descentralizada, coordinada por la AEMPS, que integra las actividades que las **Adm Sanitarias** realizan de manera **permanente y continuada** para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre **RAM**, así como para la **realización de cuantos estudios** se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos” (del RD 1344/2007).*
- Desde 1984; base de datos (FEDRA) con más de 160.000 notificaciones

Centros Autonómicos del SEFV-H

Centros de Información, Consulta y Notificación (vía web):

- Andalucía: <http://www.cafv.es>
- Aragón: <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SALUDPUBLICA/FARMACO>
- Asturias: <http://www.unioviedo.es/farmacovigilancia>
- Baleares: <http://portalsalut.caib.es/psalutfront/subarea?idSubArea=38968>
- Canarias: <http://www.fitec.ull.es>
- Cantabria: www.farmacovigilanciacantabria.com
- Castilla y León: <http://www.ife.uva.es>
- Cataluña: <http://www.icf.uab.es>
- Ceuta: <http://www.ceuta.es/sanidad>
- Com.Valenciana: <http://www.gva.es>
- Galicia: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61699
- Madrid: <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
- Murcia: <http://www.murciasalud.es/ciemps>
- Navarra: <http://www.cfnavarra.es/bif>
- País Vasco: <http://www.osanet.euskadi.net/>
- Rioja: <http://www.riojasalud.es/old/content/view/1261/694/>
- AEMPS (centro coordinador): <http://www.aemps.es>



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

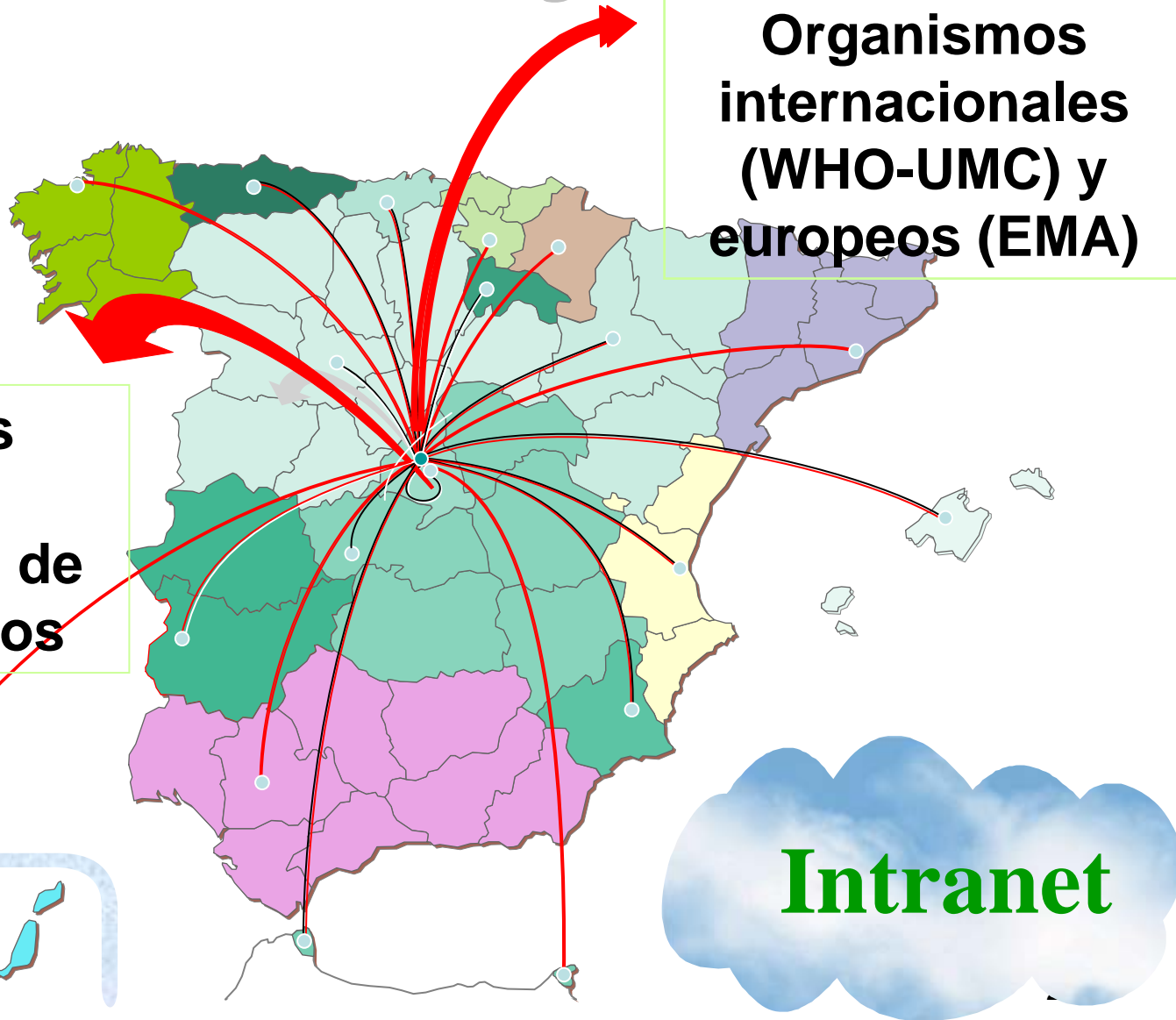
 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia-H

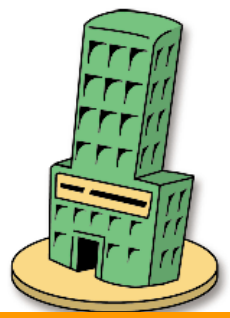
**Organismos
internacionales
(WHO-UMC) y
europeos (EMA)**

**Laboratorios
titulares de
autorización de
medicamentos**

Intranet



Sistema Europeo de FV



Uppsala Monitoring Centre-WHO



SEFV-H





Contenido

- Riesgos en el uso de los MTA
- Normativas legales aplicables
- Aplicación en España: estructuras y procedimientos de farmacovigilancia
- Participación de la AEMPS

Participación de la AEMPS: División de Fepi & FV

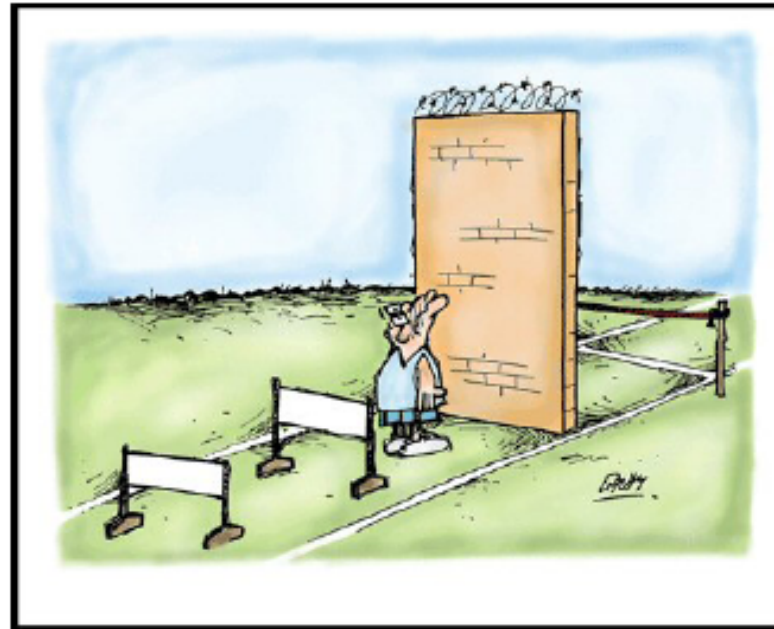
- Como coordinador del SEFV-H:
 - Informará a los centros del SEFV-H
 - Facilitará información a los Titulares Comercialización
- Como coordinador de los Estudios Posautorización (EPA) observacionales (Orden SAS/3470/2009)
- Ofrece asesoría a Investigadores sobre los Planes de Gestión de Riesgos (*Risk Management Plan según la Guideline on Safety and Efficacy follow-up - Risk Management of ATMP* (Doc. Ref.: EMEA/149995/2008))



Challenge: Balanced view



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



9/09 2006-579 © John Ditchburn

Hurdles should neither be too high...

...nor too low.

To develop an ATMP is not an excuse for an immature dossier or to neglect regulatory standards.

Tomado de la web de la EMA (<http://www.emea.europa.eu>), del:

First Workshop on Advanced Therapy Medicinal products (ATMP) at the European Medicines Agency

3rd April 2009

Challenges with Advanced Therapy Medicinal Products

Dr. Christian K Schneider
CAT and CHMP, EMEA, London
Paul-Ehrlich-Institut, Germany

¡Gracias por su atención!

- Mariano Madurga
 - División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
 - mmadurga@aemps.es
- Asuntos generales:
 - fvigilancia@aemps.es
- EPA observacionales:
 - farmacoepi@aemps.es
- Oficina Apoyo a la Investigación Clínica Independiente:
 - www.aemps.es/invClinica/oficinapoyo.htm
- **Consulte nuestra web:**
www.aemps.es >> Farmacovigilancia

